

実験的ラット甲状腺発癌過程における gammaglutamyl transpeptidaseの組織化学的分布と その意義

著者	森山 伸一
号	1539
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/19630

氏 名（本籍） もり やま しん いち
 森 山 伸 一

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 3 9 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭和 4 7 年 3 月
 東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Localization and significance of gamma－
 glutamyl transpeptidase during experimental
 thyroid carcinogenesis in rats.
 （実験的ラット甲状腺発癌過程における gamma－
 glutamyl transpeptidase の組織化学的分布とそ
 の意義）

（主 査）

論文審査委員 教授 笹 野 伸 昭 教授 京 極 方 久

教授 佐 藤 春 郎

論文内容要旨

緒 言

gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) は腎尿細管, 脾外分腺等に広く分布する膜系酵素で, gamma-glutamyl 基の転移を介してアミノ酸代謝に関与していると考えられているがその詳細はまだ解明されていない。しかるに実験肝癌の領域ではGGTはその癌胎児性酵素としての特性により代表的な指標酵素として知られている。肝以外の臓器についてもGGT活性は広く検索されているが, 我々はまず腫瘍を主としたヒト甲状腺病変に比較的広範囲な活性分布を初めて確認し報告した。また実験甲状腺癌に関しては甲状腺発癌剤 diisopropanolnitrosamine (DIPN) によってラット甲状腺に誘導される発癌過程の早期病変にもGGT活性が出現することを初めて観察し今回の系統的な解析を行なうに至った。また実験甲状腺癌におけるGGT活性の発現様式が実験肝癌の場合と非常によく似ている為, GGTがラット甲状腺においても癌胎児性酵素としての性格を有するか否かについても検索した。

方 法

7週令のウィスター系雄性ラット8匹に甲状腺発癌剤DIPN 750mg/kgを週1回連続10回皮下注射し, 初回投与後20週にて非投与対照群2匹も含めて全部屠殺し, 新鮮甲状腺組織をクリオスタットを用いて厚さ約8μmの凍結切片とした。冷アセトンで固定後1969年のRutenburgらの方法によりGGT活性を組織化学的に検索した。即ち基質には gamma-glutamyl-4-methoxy-2-naphthylamide, coupler にはジアゾニウム塩である fast blue BBNを用い, 切片を室温で反応液と40分前後反応させ沈殿する橙赤色のアゾ色素によりGGTの活性分布を観察した。甲状腺は各ラットにつき病変の多い方の葉を準連続切片により全割し, 6枚に1枚はHE染色を行なって病変の数の算定, 組織学的検索に供した。また交尾日時の判明しているウィスター系の妊娠ラットを用い, 胎生後期(16, 18, 20日)及び新生児期(生後1, 7日)のラット甲状腺組織のGGT活性についても上記と同様の方法で検索した。

結 果

DIPN投与群のラットには20週の時点で顕微鏡レベルの微小変異増殖巣(altered focus), 周囲の甲状腺組織を圧排性に増生する腫瘍性結節性病変(neoplastic nodule)から細胞, 構造異型が強くなり時に被膜侵襲を伴う癌に至るまでの種々限局性病変が混在して全体で53病変, 一匹当たり平均6.6個と多発性に観察された。組織型により altered focus には 中小の汙胞構造

が主体をなす simple type, 拡張した大型の汙胞からなる ectatic type, 好酸性の豊富な胞体を有する細胞が充実性に増生する oncocytic type がみられ, neoplastic nodule には altered focus の前 2 型と同質の病変の他に索状構造の目立つ trabecular type がみられた。癌の診断はヒト甲状腺の基準によったが, 高, 中, 低分化型の汙胞癌と 1 例の乳頭汙胞癌が認められた。最大径 3 mm に達する限局性病変の周囲の甲状腺組織は軽度ではあるがび慢性過形成の像を示した。GGT 活性は altered focus の 89%, neoplastic nodule 及び癌の全例に観察され, 後者の活性の方が強い傾向がみられた。活性の分布は汙胞構造の内腔縁, 乳頭状に配列する細胞の先端部をふちどるような形でみられたが, oncocytic focus のみは主に胞体内に活性がみられた。同一のグループあるいは組織型でも活性の多様性は認められ, 例えば汙胞癌では中分化型のものに最も強い活性がみられたが, 高分化, 低分化型は活性の低下傾向を示した。また ectatic focus の GGT 活性は概して弱く, 時に融解変性像もみられた。び慢性過形成性の甲状腺組織には GGT 活性は認めなかった。ラット胎児の甲状腺組織には胎令 16 日の時点で不完全な汙胞腔を中心にび慢性の GGT 活性を認めたが, 18 日では活性は甲状腺辺縁部に偏在するようになり, 20 日即ち出生直前では大部分消失した。生後 1, 7 日の新生児甲状腺にも活性はみられなかった。発癌実験の対照群とした成熟ラットの甲状腺組織にも ultimobranchial body, 肥満細胞の顆粒を除いては GGT 活性は全く認められなかった。

考 擦

成熟ラットの正常甲状腺組織の汙胞上皮及び DIPN 投与群にみられたび慢性過形成性の甲状腺組織には GGT 活性は認められないが, DIPN で誘導された顕微鏡レベルの微小増殖巣から癌に至るまでの結節性病変には強い活性がみられたことから, GGT が実験的甲状腺発癌過程においても有力な指標酵素となり得ることが確認された。また胎生期の甲状腺組織にも有意の GGT 活性を認めたことより, ラット甲状腺においても GGT は癌胎児性酵素としての性格を有することが強く示唆された。甲状腺病変に誘導された GGT の機能については全く不明であるが, GGT がアミノ酸代謝に関与していることから細胞の増殖速度と密接な関係にあることが示唆される一方, 病変の分化度特に細胞の極性によっても規定されていることが推測される。

審 査 結 果 の 要 旨

gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) はその癌胎児性酵素としての性格により、実験肝癌における代表的な指標酵素の1つになっているが、肝以外の諸臓器についてもGGT活性は広く検索されている。しかし甲状腺腫瘍における本酵素の活性分布、意義等に関する研究はなかったため、本研究では腫瘍を主としたヒト甲状腺病変について初めて系統的にGGT活性を組織化学的に検索し、比較的広い活性分布の存在することを確認した。その際正常のヒト甲状腺組織にはGGT活性は殆んど認められないことから、甲状腺濾胞上皮の何らかの増殖性機転あるいは腫瘍性変化によって本酵素活性が誘導されることが示唆された。このことを実験的に検索することが本研究の目的であり、その為に既に確立されている甲状腺発癌剤 diisopropanolnitrosamine (DIPN) をウィスター系ラットに投与し、誘導される増殖性病変にGGT活性が出現するかどうかを観察した。その結果DIPN投与により極く早期から出現するび慢性過形成性の甲状腺組織にはGGT活性はみられないが、遅れて誘導される顕微鏡レベルの微小異型増殖巣から癌に至るまでの限局性、結節性病変には強い活性が初めて検出された。これらの病変におけるGGT活性は、増殖性変化の他に組織型、形態学的分化度とも密接に関連していることが示唆されたが、実験的甲状腺発癌過程を系統的に観察する際GGTが有力な指標酵素となることが確認された。一方、いわゆる前癌性病変から癌に至るまでの病変のGGT活性発現様式は実験肝癌の場合と非常に類似していることから、肝の場合と同様の生物学的変化が甲状腺にも起っている可能性が考慮された。この点に関して、胎生期から成熟ラットに至るまでの正常甲状腺組織の系統的なGGT活性の検索が本研究において初めて行なわれた。その結果、今回の検索中最も若い妊娠16日の胎児甲状腺には比較的び慢性に有意のGGT活性がみられたが、この活性は急激に減弱して新生児期では既に消失しており、成熟ラットにも活性は全く認められなかった。しかるにDIPNによって成熟ラットの甲状腺に出現する腫瘍性病変には強いGGT活性が存在することから、これらGGT陽性病変は胎生期の甲状腺濾胞上皮の特性を再獲得したとみることもでき、肝と同様甲状腺においてもGGTは癌胎児性酵素としての性格を有することが強く示唆された。肝においてはいくつかのGGTのアイソザイムが確認されているが、甲状腺においても癌固有のアイソザイムが存在する可能性は十分考えられる。実験甲状腺癌においては未だ確立された腫瘍マーカーは知られていないのが現状であるが、本研究によって見出されたGGTの特性により、発癌過程の種々の病変に対する病理学的解析にGGTの組織化学的手法が大きな貢献をするものと考えられ、難解なヒト甲状腺腫瘍の診断面への応用も期待される。

以上より本論文は学位に値するものである。